

Contribution à l'Etude Expérimentale
de la
**Sensibilité de la Réaction Cutanée
à l'Histamine**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 23 Février 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Jacques DAVID

Né le 16 Décembre 1909, à Sarrebruck (Allemagne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SPILLMANN, professeur..	Président
		SANTENOISE, professeur	Juges
		MERKLEN, professeur....	
		DROUET, professeur.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU

Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1939

Contribution à l'Étude Expérimentale
de la
**Sensibilité de la Réaction Cutanée
à l'Histamine**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 23 Février 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Jacques DAVID

Né le 16 Décembre 1909, à Sarrebruck (Allemagne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SPILLMANN, professeur..	Président
		SANTENOISE, professeur.	Juges
		MERKLEN, professeur....	
		DROUET, professeur.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU

Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\circ$.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, $\star$, I $\circ$; WEISS, O $\star$, I $\circ$;

BOUIN, O $\star$, I $\circ$; ANCEL, $\star$, I $\circ$; GARNIER, $\star$, I $\circ$;

DUFOUR, $\star$, I $\circ$; HOCHÉ, O $\star$, I $\circ$; FRÉLICH, $\star$, I $\circ$;

LAMBERT, $\star$, I $\circ$; JACQUES, $\star$, I $\circ$; ANDRÉ, O $\star$, I $\circ$.

Professeurs :

Clinique des mal. syph. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\circ$.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I $\circ$.
Histologie	M. R. COLLIN, O $\star$, I $\circ$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O $\star$, I $\circ$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\circ$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\circ$.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, $\star$, I $\circ$.
Hygiène et médecine sociales	M. J. PARISOT, C $\star$, Ch. s. p., I $\circ$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\circ$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\circ$.
Physiologie	M. SANTENOISE, $\star$, $\star$, A $\circ$.
Clinique des maladies des enfants.	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\circ$.
Bactériologie et parasitologie méd.	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\circ$.
Pathologie générale et méd. expér.	M. SIMONIN, I $\circ$.
Clinique gynécologique	M. BINET, $\star$, I $\circ$.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\circ$.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, $\star$, I $\circ$.
Hydrologie	M. MERKLEN, $\star$, I $\circ$.
Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\circ$.
Thérapeutique	M. DROUET, I $\circ$.
Professeurs sans chaire	{ M. L. JOB, $\star$, I $\circ$.
	{ M. G. LAMY, $\star$, I $\circ$.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses.	{ M. P. SIMONIN, I $\circ$, prof.
Thérapeutique chirurg. et tech. opér.	{ M. ABEL, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\circ$, prof.
Médecine opératoire	M. DROUET, I $\circ$, professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\circ$, prof.
Accouchements (cours théorique) .	M. LAMY, $\star$, I $\circ$, ch. de c., p. sans ch.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\circ$, prof. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurg.	M. VERMELIN, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Clinique et propédeut. chir. infantile	M. CHALNOT, agrégé.
Clinique propédeutique médicale ..	M. BODART, agrégé.
Pathologie interne	M. KISSEL, agrégé.
Clinique des maladies mentales ..	M. ABEL, $\star$, I $\circ$, agrégé.
Education physique ⁽¹⁾	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Clinique neurologique ⁽¹⁾	M. L. MERKLEN, $\star$, I $\circ$, prof.
Propédeutique O.-R.-L. ⁽¹⁾	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, $\circ$, docteur.
	M. DOMBRAY, $\circ$, docteur.

Agrégés en exercice :

MM. FLORENTIN, A $\circ$.	MM. WOLFF, A $\circ$.	MM. GUILLEMIN, $\star$, I $\circ$.
BODART,	MELNOTTE, O $\star$.	ABEL, $\star$, I $\circ$.
CHALNOT,	VERMELIN, $\star$, I $\circ$.	KISSEL.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\circ$; S. RÉMY, I $\circ$; BUSQUET, I $\circ$;
M. E. TRIBOLET, I $\circ$, Secrétaire.

⁽¹⁾ Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.



A MA MÈRE ET A MON PÈRE

C'est grâce à leur abnégation et à leur dévouement que j'ai pu choisir ma carrière.

Je suis heureux de leur exprimer ici toute mon affectueuse reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MA FEMME

C'est grâce à son encouragement et sa collaboration dévouée dans les moments les plus critiques de mon existence que j'ai pu continuer mes études.

Je lui dédie ce travail en témoignage d'admiration et de gratitude.

A MES PARENTS ET AMIS

A mon Président de Thèse,

M. le Professeur L. SPILLMANN,

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Il nous a fait le grand honneur de
présider le jury de cette thèse. Nous
gardons le souvenir impérissable de
la haute bienveillance avec laquelle
il nous a accueilli dans son service et
la clarté magistrale de son enseigne-
ment nous a laissé une profonde im-
pression.*

*Qu'il nous permette de lui dédier
ce travail en témoignage d'admiration
et de gratitude.*

A mes Juges :

M. le Professeur D. SANTENOISE,

Professeur de Physiologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Décoré de la Médaille Militaire
et de la Croix de Guerre.

*Il a mis à notre disposition les trésors
de son érudition personnelle et
les documents expérimentaux de son
laboratoire dans lequel nous avons
apprécié son bienveillant accueil et
ses conseils.*

M. le Professeur L. MERKLEN

Professeur d'Hydrologie

Directeur de l'Institut d'Education Physique de l'Université
de Nancy

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions d'avoir accepté
de juger notre thèse, bien qu'il soit fort
absorbé par ses fonctions médicales et
sociales.*

M. le Professeur P.-L. DROUET

Professeur de Thérapeutique

*Au cours de notre scolarité, nous
avons goûté le charme de la concision
et de la clarté de ses leçons ; qu'il nous
permette de l'en remercier.*

A M. le Docteur C. FRANCK,
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine,
Assistant d'Hydrologie.

En témoignage d'amitié et en remerciement de sa collaboration.

A M. le Docteur J.-L. CRÉHANGE,
Chef de Laboratoire de la Faculté
à la Clinique Dermato-Syphiligraphique.

*Il a bien voulu orienter cette thèse.
Qu'il veuille bien croire à notre reconnaissance et à notre respectueux attachement.*

A M. le Docteur R. GRANDPIERRE
Médecin-Capitaine

Nous le remercions de son aide qui nous fut particulièrement précieuse en ce qui concerne la partie de la recherche de la réflectivité organo-végétative.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

SERMENT

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres
et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine
suivant les lois de la morale et de l'honneur et de
pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers
les malades, mes confrères et la société.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'injection d'une solution de chlorhydrate d'histamine dans le derme provoque une réaction qui est connue sous le nom de « triple réaction de Lewis » (20).

Cette réaction présente des caractères qui ont amené les auteurs à supposer qu'il s'agit là d'un phénomène réflexe, du moins en ce qui concerne la zone de l'érythème dite « érythème réflexe » (30, 31, 25).

Il était donc logique d'essayer de modifier cette réaction artificiellement par des produits pharmacodynamiques excitant ou paralysant les fibres nerveuses correspondantes (19, 36).

En effet, si quelques-uns de ces produits inhibaient la réaction de Lewis, aucun produit, aux dires des auteurs, n'influencerait la triade en sens positif.

Ce fait demandant une explication, nous nous sommes proposé d'étudier la sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine sous l'influence d'un produit hormonal, produit qui non seulement agit sur le système nerveux, mais aussi sur le milieu humoral. Nous croyons avoir trouvé une telle substance dans la vago-tonine, dont les propriétés complexes ont été étudiées dans ces dernières années (26, 27).

Pour réaliser nos intentions, nous avons cru devoir concevoir notre plan de travail de la façon suivante :

Après un court rappel des propriétés de l'histamine, de la réaction de Lewis et de la vagotonine, nous relaterons les expériences auxquelles nous nous sommes livré, et nous tenterons d'en dégager des conclusions permettant d'étayer de nouvelles hypothèses de travail.

PREMIÈRE PARTIE

MOYENS D'ÉTUDE

CHAPITRE PREMIER

L'HISTAMINE

a) *Propriétés générales de l'histamine.*

L'histamine est une des premières hormones tissulaires connues et identifiées (1).

Chez l'homme, l'histamine se trouve surtout dans le derme et à un faible taux dans le sang. Dans les autres organes, il n'y en a, pour ainsi dire, pas, alors que chez les animaux l'histamine ne se trouve pas dans la peau, mais dans la plupart des autres organes (31).

Chimiquement, l'histamine est une base, soluble dans l'eau, l'acide acétique, le chloroforme, insoluble dans l'éther. C'est un produit stable à 100° et ce n'est qu'en milieu alcalin que l'ébullition détruit l'histamine. Best, Dale, Dudley et Torpe ont trouvé des méthodes chimiques d'identification (21, 35, 39). La réac-

tion de Pauly et beaucoup d'autres méthodes sont plus ou moins spécifiques.

Synthétiquement l'histamine est préparé par décarboxylation de l'histidine (12, 18, 34). Des microbes (5) dans un milieu synthétique (urée et glucose) peuvent former de l'histamine. Sa formation physiologique est inconnue.

C'est un produit pharmacodynamique : hypotenseur d'une grande efficacité, surtout chez le chat, son action est la résultante complexe d'une dilatation capillaire et d'une vaso-constriction plus ou moins intense des artères et des veines (7). L'histamine augmente la perméabilité capillaire, elle provoque la contraction des muscles lisses des mammifères, elle excite la sécrétion salivaire, stomacale et *pancréatique* (31). elle inhibe la diurèse et active, ce qui pour nos recherches est d'un intérêt particulier, la sécrétion d'*adrénaline*.

Son action biologique sur l'utérus *in vitro* n'est pas spécifique. A une dilution d'un milliardième de milligramme elle provoque la contraction de l'intestin isolé du cobaye.

Elle est mise en évidence, soit par l'analyse des tissus extraits, soit par d'autres moyens très précis comme la stimulation de la sécrétion gastrique, ou la triple réaction de Lewis.

Le mode d'action de l'histamine n'est pas encore bien connu. Agit-elle par l'intermédiaire de l'acétylcholine? (10). Nous reviendrons sur cette question ultérieurement. Agit-elle sous forme d'histamine, de Kallicréine ou de la substance H? (20). Ebbecke (11), Krogh (30) et Lewis (20) supposent que l'histamine

déclanche des réflexes d'axone. D'après Lewis, tous les stimuli, donnant naissance à tels réflexes, agissent par des substances histaminiques.

L'intervention du système nerveux dans la triple réaction est un fait acquis. Après dégénérescence nerveuse, la réaction ne se produit plus. Il semble que la réaction dépende de certains éléments nerveux périphériques sans centres nerveux.

D'après Lewis, les nerfs d'une sensibilité prurigineuse spéciale ont un pouvoir vasodilatateur antidromique.

L'histamine se libérerait à la terminaison nerveuse, exciterait cette terminaison à son tour et donnerait naissance à la vasodilatation par réflexe d'axone. Krogh, par contre, croit que l'histamine se forme à la branche motrice du nerf sensitif antidromique. Peu vraisemblable est la théorie de Dale (9) : l'histamine, libéré par un traumatisme cellulaire, exciterait la terminaison sensitive, l'influx nerveux prendrait la voie d'un réflexe d'axone et exciterait le muscle par cholinergie. Comment s'expliquer dans ce cas la persistance des effets malgré l'atropinisation du nerf ? Nous verrons, par contre, comme l'hypothèse d'une action de l'histamine, intermédiaire entre la branche motrice de la voie axonique et le vaisseau (25), cadre bien avec l'explication des phénomènes que nous étudierons ultérieurement.

Il est important de citer des nombreuses expériences faites sur les effets de l'histamine quelques-unes qui nous intéresseront plus particulièrement ici.

Tarras et Wahlberg (29) ont prouvé que des injec-

tions d'adrénaline dans le sang provoquent une *anti-adrénaline* qui ressemble à l'histamine. Anrep (3, 4), d'autre part, a noté qu'une injection d'adrénaline dans le myocarde produit parmi d'autres réactions la formation d'histamine. Ungar (31), voyant que l'adrénaline pouvait stimuler la sécrétion gastrique, suppose que l'adrénaline a provoqué une décharge d'histamine.

Notons encore qu'un extrait sec des muqueuses de l'intestin grêle contient un produit inhibant la sécrétion gastrique s'il est ajouté à l'injection d'histamine. Ce produit, une histaminase (22), se trouve dans quelques organes à un taux élevé, et se trouvant dans un produit pharmaceutique, le Torantil, aurait des effets favorables dans les éruptions allergiques.

b) *La réaction cutanée locale à l'histamine.*

La triple réaction de Lewis (20) comporte :

1° Une rubéfaction locale, due à une dilatation des petits vaisseaux à l'endroit même où a été porté le stimulus;

2° L'apparition concomitante ou consécutive, d'un œdème localisé à cette zone de vasodilatation et aboutissant à la formation d'une sorte de papule;

3° Un aspect érythémateux de la peau, plus diffus et plus étendu que la rubéfaction, dû à une dilatation d'artères plus grosses que les petits vaisseaux ci-dessus désignés.

Les deux premiers symptômes sont indépendants de l'innervation, le dernier n'apparaît qu'en cas d'une intégrité parfaite des ramifications axoniques terminales des fibres nerveuses sensibles.

Selon Lewis (20), la cause de la totalité des éléments de la triple réaction n'en est pas moins de nature chimique. Les cellules lésées par un stimulus quelconque mettent en liberté une substance qui, d'une part détermine par action directe une dilatation des petits vaisseaux et une augmentation de la perméabilité de leurs parois, d'autre part exerce sur les terminaisons nerveuses sensibles une action irritante aboutissant, par réflexe axonique, à la dilatation de vaisseaux plus importants que les précédents.

Quant à la nature chimique de cet agent, Lewis, étant donné la similitude entre les réactions déclenchées par les stimuli mécanique, thermique, etc., et les effets de l'injection intradermique d'une très faible quantité d'histamine, reconnaît qu'il y a des raisons de présumer que la substance tissulaire ainsi libérée soit un corps histaminomimétique, et peut-être même de l'histamine, soit à l'état libre, soit en combinaison instable. Il est cependant difficile d'attribuer à une substance aussi diffusible que l'histamine les effets persistants et prolongés de l'excitation de la peau par l'un des stimuli ci-dessus, et qu'en outre il se peut que viennent y collaborer des produits de désintégration tissulaire inconnus.

C'est la raison pour laquelle Lewis adopte le terme de « substance H », pour ne pas dire qu'il s'agit là

d'une substance simple ayant une constitution chimique invariable.

Krogh propose le terme de « colloïde H » (16), afin d'indiquer que la présence d'un agent vasodilatateur moins diffusible est possible.

Analysant de près la réaction cutanée à l'histamine, Roussy et Mosinger (25) ont noté souvent, autour de l'aréole rouge, divers phénomènes de vasoconstriction (taches anémiques, zone annulaire de vaso-constriction, raie blanche réflexe) qui les ont amenés à admettre que la réaction vasculaire réflexe à l'histamine est en réalité une réaction du type amphotonique.

Dans les territoires inflammatoires, dans la zone de cuti-réaction à la tuberculine, au niveau de taches érythémateuses spontanées, au niveau de raies vaso-motrices, sur des taches anémiques, au niveau des zones irradiées préalablement, l'état vaso-moteur antérieur influe manifestement sur la réaction cutanée à l'histamine (31).

Une série d'injections successives fait augmenter, ensuite diminuer la réaction, l'étendue de la réaction restant cependant la même (30).

Quinze jours après des sections nerveuses, l'érythème réflexe est aboli, mais l'érythème local et l'œdème augmentent.

Beaucoup de produits pharmacodynamiques diminuent la réaction : les auteurs ont cité l'adrénaline, la novocaïne, les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse. L'aldéhyde formique aurait un effet antagoniste vis-à-vis de l'histamine (Kendall). La stase et la compression diminuent aussi la réaction.

Nous n'avons cependant pas connaissance d'un produit pharmacodynamique, invoqué par les auteurs pour augmenter la sensibilité de la réaction.

Pourtant, comment s'expliquer l'expérience suivante, sinon par l'existence d'un réseau végétatif continu intervenant du moins dans la formation de la zone érythémateuse :

Quand on injecte dans le derme, au milieu d'une zone de vaso-constriction provoquée par l'adrénaline, une solution d'histamine, l'érythème se formera autour de la zone anémique. En répétant la même manœuvre, l'érythème se formera de plus en plus loin du centre de la réaction (30).

L'atropine n'empêche pas la réaction de se produire, les fibres para-sympathiques n'intervenant, par conséquence, pas dans la réaction érythémateuse.

Après avoir étudié ainsi, très sommairement il est vrai, un des produits intervenant dans nos expériences, nous allons énumérer aussi brièvement les propriétés de la vagotonine.

CHAPITRE II

LA VAGOTONINE

a) *Propriétés générales de la vagotonine.*

La vagotonine, hormone pancréatique, découverte et isolée par D. Santenaise (26, 27) et ses collaborateurs, est une substance à caractères définis et constants dont la composition centésimale ainsi que les propriétés physiques et chimiques sont à l'heure actuelle bien précisées.

Sans vouloir rappeler toutes les propriétés de la vagotonine, il nous paraît indispensable de souligner plus particulièrement celles qui peuvent intervenir dans les modifications de la sensibilité à la réaction cutanée histaminique que nous nous proposons d'étudier.

Dans sa thèse, C. Franck (13) a précisé l'action de la vagotonine sur le système organo-végétatif :

D'après cet auteur, la vagotonine agit effectivement sur le système neuro-végétatif, soit en augmentant l'excitabilité et le tonus du système para-sympathique, soit en diminuant l'excitabilité et le tonus sympathiques et aussi par ces deux actions combinées.

Elle influe de plus sur le fonctionnement de certains

organes. Nous nous bornons à citer son influence sur la régulation de la pression artérielle et sur la glyco-régulation.

En effet, les réflexes de Cyon et de Hering sont accrus par la vagotonine qui agit en augmentant l'excitabilité et l'efficacité des vaso-dilatateurs.

Les effets de la vagotonine sur le système para-sympathique sont relativement précoces, ils commencent à se manifester une demi-heure environ après l'administration de cette hormone. On observe, de même, une diminution notable de l'effet hypertenseur par vasoconstriction de l'excitation faradique du bout central du nerf hypogastrique.

Toutefois, le sympathique ne réagit pas à la vagotonine seulement par une simple diminution de l'excitabilité ou de l'action tonique centrale.

De nombreux faits expérimentaux traduisent, en effet, une diminution importante des effets périphériques de l'excitabilité des troncs nerveux sympathiques à la suite de l'administration de vagotonine.

On observe ainsi, après administration de vagotonine une diminution de l'effet hypertenseur provoquée par l'excitation des nerfs splanchniques même chez des animaux préalablement surrénalectomisés.

L'excitation du sympathique cervical ne provoque plus de vaso-constriction, fait mis en évidence par l'étude de la pression récurrente.

De même l'excitation des accélérateurs cardiaques n'est plus suivie d'accélération du rythme cardiaque.

L'administration de vagotonine n'est jamais suivie de chute brusque et immédiate de la pression arté-

rielle, la baisse de tension s'établit lentement, progressivement, elle porte à la fois sur la maxima et la minima. Elle est de longue durée et n'atteint pas des chiffres inférieurs aux limites physiologiques normales. La vagotonine ne provoque pas d'hypertension réactionnelle. L'intégrité du système neuro-végétatif est nécessaire pour qu'elle soit efficace. Elle est sans action ou à peu près sur les tensions normales ou basses. Dans certains cas, elle a élevé les tensions très basses. Le mécanisme d'action de la vagotonine est totalement différent de celui des hypotenseurs habituels. Elle agit, en effet, en stimulant ou en rétablissant certains mécanismes déficients de la régulation artérielle, en particulier le rythme cardiaque et le calibre vasculaire, et cela par l'intermédiaire du système para-sympathique, du système sympathique et du milieu humoral.

On observe effectivement, après administration de vagotonine :

Un ralentissement du rythme cardiaque, dû à la fois à l'augmentation de l'excitabilité para-sympathique et à la diminution de l'excitabilité sympathique.

Un accroissement du calibre vasculaire par augmentation de l'excitabilité réflexe des vaso-dilatateurs para-sympathiques et par diminution considérable du tonus sympathique vaso-constricteur.

Une augmentation de l'efficacité de l'acétylcholine.

Les caractères énumérés ci-dessus prouvent la spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine, aucune autre substance ne produit d'effets analogues.

Dans une note récente, C. Franck et R. Grandpierre (13^{bis}) ont montré qu'il existe de très importantes

différences individuelles de sensibilité des animaux à l'histamine. Le seuil d'efficacité varie de 1 gr. à $1/20^e$ de gr. par kgr., suivant les animaux. D'autre part, chez les uns les réactions sont intenses pour une dose donnée, alors que chez d'autres, elles sont très atténuées pour la même dose.

Il leur a paru, dans l'ensemble, que les sujets les plus sensibles et présentant des réactions intenses à l'histamine avaient une excitabilité réflexe vagale très marquée.

Par contre, les animaux hypovagotoniques paraissent beaucoup moins sensibles.

En déterminant avec précision par des injections successives, soit de doses croissantes, soit de doses décroissantes d'histamine, le seuil d'efficacité hypotensive, ils avaient constaté d'une façon très régulière que l'administration de vagotonine était suivie, au bout d'un moment, d'un abaissement quelquefois très notable de ce seuil.

En comparant, avant et après administration de vagotonine, l'intensité des effets hypotenseurs d'une même dose d'histamine, ils avaient régulièrement observé des effets beaucoup plus intenses après vagotonine qu'avant administration de cette hormone. L'augmentation de l'effet vaso-dilatateur porte à la fois sur l'intensité et sur la durée du phénomène.

Ces auteurs concluent que la vagotonine paraît créer des conditions rendant l'organisme plus sensible à l'histamine. Cette constatation permet peut-être d'expliquer la grande sensibilité de certains sujets vagotoniques à l'histamine. Ainsi s'explique peut-être aussi

la sensibilité des vagotoniques au choc anaphylactique dont diverses manifestations sont attribuées à une libération d'histamine (voir fig. 1 et 2).

D'autre part, nous réunissons ci-après les résultats d'une série de recherches concernant l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline et sur les effets adrénalinogènes de certaines excitations.

L'injection de vagotonine diminue notablement en intensité et en durée la poussée hyperglycémique consécutive à l'administration d'adrénaline. L'atropine empêche cette action qui, par contre, n'est pas modifiée par la sécrétion des pneumo-gastriques. Il est donc permis de conclure que, par l'intermédiaire du para-sympathique, qu'elle sensibilise, la vagotonine crée des conditions physiologiques telles que l'administration d'adrénaline se montre moins efficace sur la glycémie.

Tous ces phénomènes apparaissent progressivement et tardivement. Il semble donc bien qu'il s'agisse d'une action indirecte.

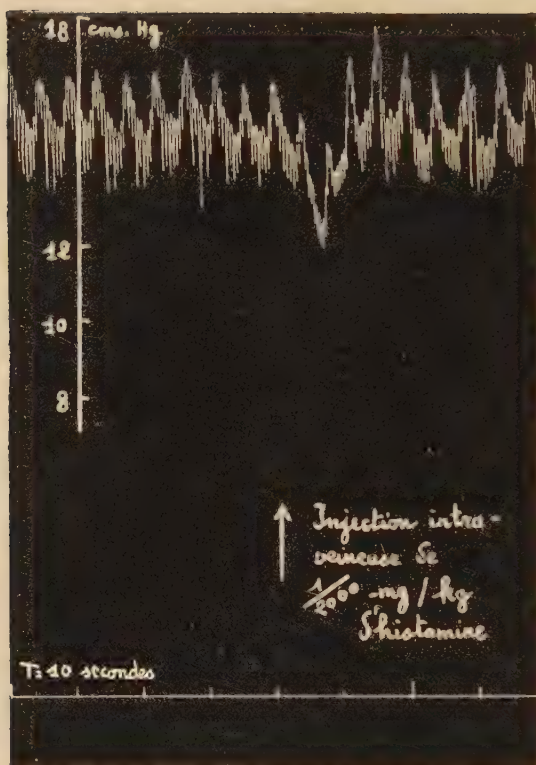
Les recherches expérimentales ont montré de plus que :

La vagotonine fait baisser le taux du sucre sanguin.

Des travaux récents (32) ont permis de préciser le mécanisme d'action de la vagotonine sur la glycorégulation.

Il semble que cette action hypoglycémique soit due à une décharge d'insuline par le pancréas sous l'influence de l'administration d'hormone pancréatique vagotonisante.

En effet, la vagotonine purifiée ne possède pas de pouvoir hypoglycémique chez le chien dépancréaté,



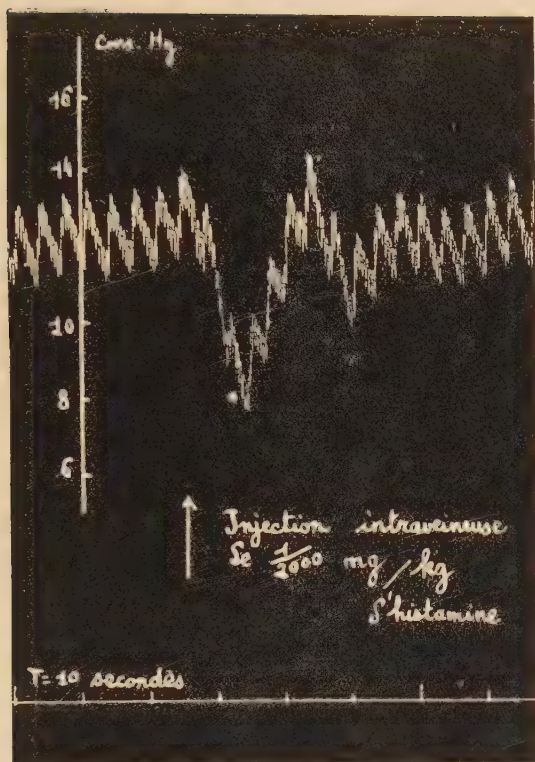
In C. R. Soc. Biol.

FIG. I

17 juin 1938 — N° 2.205

Chien de 6 kilogs 500.

Anesthésie au chloralose. — Pression carotidienne gauche. — Avant administration de vagotonine, l'injection intraveineuse de $1/2.000$ mg. / kil. d'histamine provoque un effet vasodilatateur minime, mais net,



In C. R. Soc. Biol.

FIG. II

Même animal.

Après administration de vagotonine, la même injection intraveineuse d'histamine provoque un effet vasodilatateur beaucoup plus considérable.

D'autre part, des expériences d'anastomose pancréatico-jugulaire démontrent la réalité d'une décharge d'insuline par le pancréas d'un chien recevant le sang d'un animal auquel on administre de la vagotonine (Vidacovitch et Bogdanovitch).

b) *Action de la vagotonine sur les réflexes solaire
et oculo-cardiaque.*

1° *Vagotonine et réflexe oculo-cardiaque.*

Il nous paraît intéressant d'insister en particulier sur deux actions de la vagotonine (action sur le réflexe oculo-cardiaque et action sur le réflexe solaire), étant donné que nous utiliserons ces deux propriétés dans la plupart de nos expériences comme tests.

Dans sa thèse C. Franck (13) a fourni une belle étude de l'action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

Chez la plupart des sujets, la compression des globes oculaires provoque toute une série d'effets organiques dont le plus important et le plus souvent utilisé est l'effet cardio-moteur.

Le ralentissement cardiaque, ainsi provoqué, est accompagné d'affaiblissement de l'énergie des contractions ventriculaires, d'une diminution de la conductibilité intra-cardiaque et d'une action antitonique diastolique.

Technique :

Le malade est en position horizontale, car un réflexe intense peut donner au sujet l'impression d'un début de syncope.

Garrelon, Santenoise et Tinel ont insisté particulièrement sur deux points : la compression oculaire doit être pratiquée avec les doigts, elle doit être forte.

Garrelon et Santenoise (16) ont montré expérimentalement qu'il existait un seuil d'intensité à franchir, au delà duquel les réponses étaient identiques.

La compression se fera donc au niveau des globes oculaires à l'aide du pouce et de l'index de la main droite (Grandpierre) (17). Elle sera intense sans être brutale. La durée de la pression est fixée par certains auteurs à 30 secondes. Pratiquement irréalisable, cette durée doit être réduite à 10-15 secondes, durée que Grandpierre considère comme suffisante pour obtenir une bonne réponse.

Ce réflexe consiste à mettre en jeu l'élément inhibiteur dans le système vago-sympathique, quoique, selon certains auteurs, ce réflexe ne soit pas purement vagal.

La réponse :

Nous avons enregistré cette réponse par la méthode graphique (polygraphe de Boulitte).

Il y a lieu de traduire un réflexe oculo-cardiaque non seulement par les chiffres des battements cardiaques avant et pendant le réflexe, mais en exprimant si le réflexe est précoce ou tardif.

Le Grand insiste sur le fait qu'il ne faut jamais chercher ce réflexe au cours de la digestion.

Le réflexe peut être normal (léger ralentissement), augmenté (le ralentissement dépasse 15 battements-minute), inversé (accélération cardiaque), bloqué (sans changement de la fréquence du pouls).

La recherche du réflexe oculo-cardiaque ainsi pratiquée particulièrement chez les malades présentant de petits signes d'instabilité nerveuse, surtout lorsqu'on lui adjoindra d'autres recherches de sympathicotomie dont nous parlerons ultérieurement, permet, d'après R. Grandpierre, d'importantes déductions cliniques et thérapeutiques.

L'administration de vagotonine est généralement suivie d'une augmentation nette de l'effet cardio-modérateur du réflexe oculo-cardiaque.

Toutefois, chez certains sujets, comme les diabétiques, présentant une acidose marquée, ou les déments précoces, l'administration de vagotonine se montre souvent inefficace, comme si les centres de ces sujets étaient incapables de répondre à l'action de cette hormone.

Il semble en aller de même chez les sujets présentant des signes d'autointoxication à manifestations nerveuses.

Tous les auteurs sont d'accord pour signaler que, dans la plupart des cas, l'administration de vagotonine est suivie de l'augmentation de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

L'examen montre que l'administration d'histamine n'est pas suivie d'un accroissement de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires.

Surtout avec des doses un peu importantes, il sem-

ble, bien au contraire, que l'administration d'histamine soit plutôt suivie d'une diminution du réflexe oculocardiaque.

2° *Vagotonine et réflexe solaire.*

D. Santenaise, L. Merklen, Y. Porcher et M. Vidacovitch (27) ayant étudié chez l'homme l'action de cette hormone sur le système nerveux végétatif, ont observé chez la plupart des sujets sympathicotoniques une diminution nette de l'excitabilité du sympathique enregistrée par l'étude du réflexe solaire.

La rapidité de production et la netteté de ce réflexe diminue nettement après administration de vagotonine.

S'il est vrai que la diminution de l'excitabilité s'exagère considérablement dans une phase tardive, tout concorde à démontrer l'existence d'une diminution d'excitabilité sympathique absolument concordante à l'augmentation d'excitabilité réflexe vagale qui apparaît rapidement après l'administration de vagotonine parfaitement désinsulinée.

La diminution du réflexe solaire paraît se manifester en deux temps, une première diminution faisant suite assez rapidement à l'administration de vagotonine, cette diminution s'accentuant ensuite, environ une heure après injection de l'hormone. Ce temps coïncide avec l'apparition de nouvelles conditions humorales qui s'établissent progressivement après l'administration de vagotonine.

Chez certains sujets, la compression progressive de

la région épigastrique provoque, au bout de quelques secondes, un affaiblissement du pouls se traduisant à l'oscillomètre de Pachon par une diminution très notable de l'indice oscillométrique.

Le mécanisme de ce phénomène étant établi avec précision, il a été préconisé comme un procédé clinique d'investigation de l'excitabilité du système neuro-végétatif.

Dans le cas où le réflexe solaire est inversé, c'est-à-dire quand les amplitudes sont plus grandes pendant l'excitation du plexus qu'avant elles, on note, au lieu d'une vaso-dilatation, une vaso-constriction abdominale.

Nous avons à faire avec un réflexe neuro-végétatif purement sympathique, le réflexe solaire étant un réflexe du système thoraco-lombaire. Le vague n'intervient point dans sa production.

Notons ici aussi l'influence du repas : en période digestive le réflexe solaire est particulièrement accusé.

Technique :

En ce qui concerne la recherche du réflexe solaire en clinique, les auteurs indiquent la méthode suivante :

Le sujet à jeun depuis la veille au soir sera examiné le matin. Il est couché dans le décubitus dorsal, à son aise, débarrassé des causes de striction que ses vêtements peuvent réaliser.

On commande au sujet d'entr'ouvrir sa bouche, de respirer librement, d'éviter les inspirations et les expirations forcées, de ne pas retenir sa respiration, et

d'autre part, de ne pas se défendre en contractant les muscles de la paroi abdominale.

Il est très important de mettre le malade en confiance, afin d'éviter toute surprise de sa part et d'écarter entre causes d'erreur, le facteur émotionnel qui perturberait les résultats.

On applique au poignet du sujet le brassard de l'oscillomètre sphygmographique de Pachon et on recherche l'oscillation maxima. On peut alors pratiquer la compression de la région épigastrique au niveau de la ligne ombilico-xyphoïdienne et en son milieu, la pression sera exercée à deux mains obliquement, c'est-à-dire en se dirigeant dans la profondeur vers la coupole diaphragmatique.

Les doigts seront juxtaposés et agiront par leur pulpe progressivement et d'une manière diffuse ; il faut opérer sans brusquerie mais avec une certaine énergie, suivant l'épaisseur de la paroi, de manière à sentir les battements aortiques sans toutefois écraser le vaisseau.

Dans nos propres recherches, nous avons employé le polygraphe de Boulitte muni d'une capsule oscillographique conjuguée avec l'oscillomètre de Pachon.

Cette recherche, associée à celle du réflexe oculo-cardiaque, nous a donné des renseignements précieux sur l'action de la vagotonine, comme nous le verrons ultérieurement.

Nous considérons donc le réflexe oculo-cardiaque comme test de l'excitabilité du para-sympathique, tandis que le réflexe solaire faisait fonction de l'excitabilité sympathique.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATION

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

Ayant donc dans la recherche de la réflectivité organo-végétative un excellent test d'efficacité de la vagotonine nous avons procédé de la façon suivante :

Pour éliminer toute cause d'erreur, nous avons fait, la veille, une série de tests. Deux injections d'histamine aux deux bras devaient faire preuve de la même sensibilité. Nous ne tiendrons pas compte des cas douteux.

Afin d'éviter tout accident chez les vagotoniques, nous faisons deux jours avant l'expérimentation une injection d'un tiers d'ampoule de vagotonine.

Dans aucun cas, il n'existait une hypersensibilité cutanée vis-à-vis de la vagotonine, et une injection intradermique de cette hormone comparée à une injection intradermique d'eau distillée ne s'en distinguait

que par la durée prolongée de la triple réaction, extrêmement faible d'ailleurs, que provoquait l'hormone vagale.

Pour apprécier la différence de l'étendue des réactions, un crayon dermographique nous avait rendu de grands services. L'appréciation de la différence de l'intensité n'est pas toujours facile, mais dans la majorité des cas très bien réalisable. Quant au facteur durée, qui dépassait parfois 24 heures, nous nous sommes contentés, en général, de surveiller la réaction au delà de trois quarts d'heure.

Les malades à jeun depuis la veille au soir se sont prêtés le matin à nos expériences. La réflexivité organo-végétative fut explorée selon les indications mentionnées ci-dessus.

Dès leur arrivée, nous leur faisons une injection d'un tiers de centimètre cube d'une solution de chlorhydrate d'histamine à 1/10000^e de milligramme (*) dans le bras droit, par voie strictement intradermique.

Il fallait éliminer tous les cas où, par la lésion superficielle, un reflux d'histamine avait eu lieu. L'étendue de la plaque de « peau d'orange », soulevée par l'infiltration intradermique, peut servir comme test de l'application à la même hauteur des couches épidermiques de la solution aux points symétriques des deux bras. Toutes les injections douteuses furent répétées le lendemain.

(*) Nous remercions ici la maison Hoffmann La Roche qui a bien voulu mettre à notre disposition les quantités d'histamine nécessaire à notre expérimentation.

Après avoir noté l'étendue, l'intensité et la durée des constituants de la réaction, ce qui était de l'ordre d'une demi-heure en général, nous avons procédé à la recherche de la réflectivité organo-végétative.

Cette recherche fut suivie par une injection intra-fessière profonde de 2 cc. de vagotonine (*) à 10 milligrammes/cc.

Dans plusieurs cas, en effet, où la disparition de la réaction ne fut pas encore complète, nous avons vu un léger réveil de la réaction, et surtout une prolongation de la durée de l'érythème.

Dans certains cas un deuxième tracé fut pris un quart d'heure après l'injection de la vagotonine.

Dans tous les cas, un tracé fut enregistré au moins une heure après l'injection intrafessière pour nous permettre d'apprécier l'intervention de la vagotonine.

Comme la stase, provoquée par la compression de la manchette, influençait les réactions parfois, nous avons appliqué la manchette, la première fois, au bras gauche, la deuxième fois, au bras droit. C'est ainsi qu'entre le moment de la compression et de la réaction cutanée il y avait toujours un intervalle d'au moins une heure.

Après l'injection de la vagotonine, immédiatement après le deuxième tracé, nous avons fait une deuxième injection d'histamine, la même solution d'il y a une heure. La même technique décrite pour le bras

(**) Nous remercions également les Laboratoires Byla de leur obligeance d'avoir bien voulu nous fournir les quantités de vagotonine nécessaires à notre expérimentation.

droit fut appliquée au point symétrique du bras gauche.

L'étendue, l'intensité et la durée de la réaction furent notées et comparées à la réaction d'une heure avant.

CHAPITRE II

RÉSULTATS

Nous avons pu examiner 42 sujets choisis parmi les malades du service de dermatologie.

Il importe d'ailleurs de savoir que la réaction histaminique de la peau, chez certains de nos sujets, pouvait varier d'un jour à l'autre, de sorte qu'il fût difficile de comparer les réactions de deux jours différents, sans risquer d'être induit en erreur par des modifications de l'organisme qui se manifestèrent également sur les tracés du polygraphe. C'étaient surtout les sujets instables au point de vue réactivité organo-végétatif, qui accusèrent les plus grandes variations de la réaction cutanée. Le sujet de l'observation n° 1, dont nous produisons les tracés de plusieurs jours différents, manifestait le plus grand nombre de modifications de la réaction cutanée pendant un délai de trois semaines, ce qui montre une fois de plus l'intervention de l'état neuro-humoral dans la triade de Lewis.

Nous ne tiendrons pas compte, dans ce travail, du phénomène d'inversion, que nous avons pu observer dans l'étude des quatre réactions cutanées, dont deux avant et deux après vagotonine, les deux étant divisées en une injection d'histamine toute seule,

et une autre en une injection combinée d'histamine et de vagotonine en même temps par voie intradermique. Si, au début, la réaction des deux produits combinés était plus forte, c'était après administration de vagotonine la réaction simple qui prédominait et vice versa, selon le sujet. On pourrait objecter à ces expériences que le contact de deux solutions peut fausser les résultats, l'histamine et la vagotonine agissant dans l'organisme, il est vrai, à un taux bien moindre. Nous ne ferons donc pas état de ces expériences.

Excluons donc les observations mentionnées ci-dessus, et ne comparons ici que les deux réactions histaminiques simples, effectuées le même jour.

C'est ainsi que nous avons constaté trois sortes de réactions différentes :

1° Réaction cutanée avant l'injection de vagotonine plus faible que réaction cutanée après administration de cette hormone;

2° Réaction cutanée avant l'injection de vagotonine plus forte ou égale à la réaction cutanée après administration de cette hormone.

Ces faits, apparemment contradictoires, montrent néanmoins que la vagotonine peut agir sur l'intensité de la réaction de Lewis dans certains cas. Elle peut même augmenter l'intensité de cette réaction :

1° Réaction cutanée avant l'injection de vagotonine plus faible que réaction cutanée après administration de cette hormone.

En effet, c'est dans 27 cas sur 42 (soit 69 %) que nous avons pu constater cette augmentation se portant sur l'étendue, l'intensité et la durée de la réaction.

Il est vrai, les modifications de l'étendue de la réaction n'étaient pas considérables. Elles variaient, pourtant, parfois, de 1 à 3 cm. dans un sens, de 1 à 2 cm. dans l'autre.

L'intensité, quelquefois plus difficile à apprécier, changeait pourtant, dans la plupart des cas, considérablement, et souvent un réseau très marqué de capillaires largement dilatées se dessinait sur la peau après l'injection de l'hormone vagale.

La durée de la réaction, facteur le plus précis et le plus constant en même temps, est tellement prolongée après l'action de la vagotonine que, si nous ne voulions tenir compte que de ce facteur uniquement, nous devrions porter le nombre de 27 réactions sensibilisées mentionnées ci-dessus, à un total de 34 (soit 79 %). Il n'était pas rare de voir persister l'érythème réflexe plus de 24 heures, alors que généralement, après 20 minutes, il est déjà difficile de retrouver la trace laissée par la réaction.

La durée moyenne de l'érythème après l'action de la vagotonine était au delà de 45 minutes.

L'augmentation de la persistance de cette réaction se manifestait souvent déjà un quart d'heure après l'injection de vagotonine, ce qui montre une fois de plus que l'action de la vagotonine porte et sur plusieurs systèmes nerveux et sur le milieu humoral, action extrêmement complexe par conséquent, mise en évidence sur l'animal, mise en évidence, de même, comme on le voit, sur les constituants de la réaction cutanée à l'histamine. Nous nous permettons de revenir sur ce facteur « temps d'action » ultérieurement,

2° Réaction cutanée avant l'injection de vagotonine plus forte ou égale à la réaction cutanée après administration de cette hormone.

Sur les 15 sujets (soit 35 %) chez lesquels nous n'avons pas obtenu d'augmentation de la réaction, nous en avons trouvé 4 (soit 10 %) qui n'avaient pas de changement de la réaction après la vagotonine à l'exception de 2 (soit 5 %) chez lesquels la persistance de la réaction était augmentée. Les onze autres (soit 25 %) dont 5 (soit 12 %) qui avaient la persistance de la réaction accrue, avaient des réactions nettement diminuées par la vagotonine, fait qui, au premier abord, est d'autant plus frappant que la vagotonine est considérée comme produit vasodilatateur.

C'est l'examen attentif du pouls, des réflexes oculo-cardiaque et solaire, qui nous permet d'interpréter ces résultats.

En effet, sur les 15 cas (4+11), 7 (2+5) (soit 16 %) faisant preuve d'une inefficacité sensible de la vagotonine sur la réactivité organo-végétative. Ils avaient tous un rythme cardiaque non modifié, les réflexes solaires et oculo-cardiaques n'étaient pas influencés. Il est vrai, dans le nombre des réactions augmentées, il y en avait 3 sur 27 (soit 7 %) qui présentaient le même phénomène, mais c'est le pourcentage élevé des sujets non modifiés par la vagotonine à réaction non augmentée, qui nous faisait présumer un état réfractaire à la vagotonine (soit 16 %).

Comment expliquer cet état réfractaire ? Il fallait savoir avant tout si la vagotonine avait eu le temps

d'agir. En effet, en reproduisant la réaction, chez un sujet à réactions non modifiées, deux heures après l'injection de vagotonine, la réaction répétée une troisième fois près de la première piqure d'histamine fut notablement augmentée.

Un autre sujet à réaction diminuée, 2 jours plus tard, après répétition de la même technique qu'avant, faisait une réaction augmentée ce jour-là, la réflectivité organo-végétatif n'ayant pas changé sensiblement sur le tracé.

Il en reste tout de même 11 cas (soit 25 %) non expliqués et nous nous sommes demandé si l'injection des deux hormones ne provoquerait pas un état d'équilibre humoral nouveau, qui pourrait même passer outre à nos intentions, et faire appel à des substances antagonistes qui à ce moment, précocement ou tardivement, pourraient fausser nos résultats.

En parlant des antagonistes de l'histamine, nous avons cité plus haut l'interdépendance de l'histamine et de l'adrénaline; hypothèse peu vraisemblable, la dose d'histamine injectée étant très faible. On pourrait toujours objecter une hypersensibilité du sujet à l'histamine. Ceci nous expliquerait un cas où, après une série de réactions normales avec augmentation de la réaction après vagotonine, à partir d'un certain moment il s'en suivit une diminution nette de la réaction, 10 jours plus tard (après la 5^e injection de vagotonine). Ceci n'est néanmoins qu'une hypothèse.

Mais la vagotonine peut aussi provoquer une décharge adrénalinique par le mécanisme de l'hypoglycémie. D. Santenaise a vu souvent, soit par une insuffi-

sance de la fonction glycogénique du foie, soit par d'autres mécanismes, le taux du sucre sanguin baisser d'une façon appréciable, le taux de la glycémie provoquant l'insulinémie et par conséquence aussi l'adrénalinémie. (Voir aussi les recherches citées ci-dessus de Vidacovitch et Bogdanovitch.)

Sans insister sur le problème de la possibilité d'une sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de l'appel adrénalinique par l'histamine après vagotoninémie (par le mécanisme de la stimulation de la sécrétion pancréatique), revenons à l'expérience qui, cette fois-ci, était concluante. Dans les 15 cas réfractaires, dont 2 étaient modifiables par le facteur temps, il en reste 13 où nous avons essayé de corriger l'hyperglycémie présumée par une ingestion de glucose.

Cinq morceaux de sucre dans un verre d'eau prise en même temps que l'administration de la vagotonine ont pu modifier la réaction cutanée diminuée en une réaction augmentée : le jour même où nous avons constaté une diminution de la réaction, même après 2 heures; nous avons répété la réaction 4 heures plus tard, cette fois-ci avec l'ingestion de glucose : la réaction était augmentée. Le lendemain, ayant constaté, une heure après la vagotonine, une nouvelle diminution de la réaction, nous avons donné du sucre et après une demi-heure, une nouvelle réaction était augmentée. Le surlendemain, cette fois sans glucose, deux heures après la vagotonine, la réaction était encore restée diminuée, de même qu'une troisième réaction histaminique. Nous avons donc ici quatre exemples frappants (soit 10 %) prouvant l'intervention de

l'adréalinémie dans la réaction de Lewis. Un cinquième exemple n'était pas très net, et nous n'en tiendrons pas compte. Deux sujets (5 %) sont restés entièrement réfractaires, et 5 (soit 12 %) diminués non modifiables.

Nous avons donc trouvé dans la réaction à l'histamine trois facteurs hormonaux (adrénaline, histamine, vagotonine).

CHAPITRE III

DISCUSSION

L'action sensibilisatrice de la vagotonine sur la réaction cutanée à l'histamine est donc indéniable.

Quel est le mécanisme de cette action ?

Il est très difficile de trouver une réponse satisfaisante à cette question, d'autant plus que nous ne connaissons aucun produit pharmacodynamique qui augmente cette réaction comme la vagotonine.

Pourquoi cette différence d'action ? (Nous nous permettons ici de développer quelques hypothèses qui nous sont propres et qui nécessiteront pour leur confirmation des travaux ultérieurs). Parce que la vagotonine n'agit pas seulement sur le système nerveux, mais aussi sur le milieu humoral ?

Les différentes modifications humorales du milieu intérieur, selon les recherches de D. Santenoise et ses collaborateurs, ne s'exercent pas tous en même temps. Ceci expliquerait très bien les différentes variations de la réaction cutanée. L'augmentation de la persistance de l'érythème réflexe déjà après 15-30 minutes, l'intensité de la vasodilatation augmentée après une heure, de même que l'étendue un peu accrue de la tache érythémateuse par la sensibilisation de la vasodilatation, vis-à-vis de la sommation histaminique.

Si vraiment l'histamine est l'intermédiaire entre le réflexe d'axone et la fibre musculaire, on n'est pas loin d'admettre que l'échec des produits pharmacodynamiques dans cette vasodilatation active (raie blanche à la pointe mousse ou aiguë) est conditionné par le fait que la vagotonine, l'histamine et l'adrénaline, hormones toutes les trois, n'ont pas besoin d'agir par la voie nerveuse pour arriver sur la fibre lisse.

Leur équilibre peut régler et conditionner la sensibilité de la réaction cutanée et, à chaque modification humorale, provoquée par l'intervention d'une de ces hormones, correspond une phase réactionnelle de la réaction de Lewis.

Cette nouvelle conception de la réaction histaminique permettrait, peut-être, d'expliquer le phénomène d'épuisement décrit par Lewis et interprété par Torök par l'intervention d'une « substance R ».

En supposant que cet épuisement de la réaction histaminique par une série d'injections au même endroit soit conditionné par l'équilibre neuro-humoral de l'endroit, ce serait l'adrénaline qui provoquerait l'extinction de la réaction.

Beaucoup de belles expériences de Torök (30) pourraient être interprétées aussi bien par la théorie adrénalinique que par l'hypothèse de la « substance R ».

Cela ne veut pas dire que, à côté des facteurs du milieu humoral, il n'existe pas de régulateurs chimiques, biologiques (histaminase) et nerveux.

Mais d'après nos expériences, l'intervention hormonale dans la réaction histaminique est plus que probable.

Le fait qu'une hypoglycémie intervient d'une façon indiscutable dans la réaction de Lewis, constituerait un bel exemple de l'interdépendance d'une réaction appelée locale et de l'état général.

Nous ne pouvions pas constater que le sympathico-tonique réagit autrement que le vagotonique. Il faut supposer que chez le premier le sympathique ne puisse agir que dans un milieu humoral favorable, et qu'à chaque état nerveux il faut un état humoral propice, sans quoi il serait inhibé dans son action à distance.

Comment expliquer les 7 cas réfractaires? Par la stabilité du milieu humoral? Par une augmentation de la sécrétion antagoniste, comparable aux substances tampons?

Notons à ce propos que D. Santenoise (13) a vu parfois des états réfractaires chez les animaux. Nous en avons cité les explications données par cet auteur. La vagotonine par voie parentérale est peut-être détruite par certaines diastases ?

La vagotonine *per os* ne permet pas de constater des résultats le jour même. La comparaison à 24 heures d'intervalle ne permet pas de tirer des conclusions absolument sûres.

Des travaux ultérieurs, tenant compte de l'analyse du sang, après l'administration de la vagotonine, de l'action de la vagotonine par ingestion, de l'action de l'histamine sous l'influence de la vagotonine, etc..., nous apporterons peut-être plus de lumière dans ces problèmes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

St. D... René, 52 ans. Wassermann positif. Depuis deux ans : palpitations, angoisses, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur, migraines, aérophagie.

Pression artérielle : max., 12; min., 6. Tension au tracé : 7.

4 janvier 1939 :

- 8 h. 20: Histamine, bras droit. Intensité : moyenne. Eten-
due : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 12 minutes.
- 8 h. 50: Pouls : 81/min. Réflexe solaire : prononcé (72).
Réflexe oculo-cardiaque : peu marqué (72).
- 9 h. 10: Vagotonine.
- 10 h. 20: Pouls : 66/min. R. s. : moins prononcé (60). R.
oculo-card. : peu prononcé (60).
- 10 h. 40: Histamine, bras gauche. Intensité : augmentée.
Etendue : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 40 min. La
réaction est donc sensibilisée.

14 janvier 1939 :

Le malade avait reçu toutes les 48 heures une ampoule de vagotonine qui avait amélioré sensiblement ses phénomènes subjectifs. Pression artérielle : non modifiée.

- 8 h. 30: Histamine. Réaction extrêmement forte avec des-
sin capillaire prononcé. Intensité: 9 cm. sur 3 cm.
Durée : 25 min.

- 8 h. 55: Pouls : 60. Réf. s. et réf. oculo-cardiaque : peu marqués (60).
- 9 h. 10: Vagotonine.
- 10 h. 10: Pouls : 60/min. Réf. sol. : prononcé (54). Réf. o.-c. : plus marqué (55).
- 10 h. 25: Histamine. Intensité : forte mais beaucoup moins que la première réaction. Etendue : 7 cm. sur 3 cm. Durée : 25 min.
- 11 h. 25: Histamine : comme à 10 h. 25.
- 12 h. 00: Déjeuner riche en hydrates de carbone.
- 14 h. 00: Réaction : ressemblant à celle de 8 h. 30.
Les jours suivants sans glucose: également diminution des deuxièmes réactions.

21 janvier 1939 :

- Les injections de vagotonine n'ont plus lieu que tous les quatre jours. Le malade se sent un peu moins bien. Pression artérielle : non modifiée.
- 8 h. 20: Histamine. Intensité : forte. Etendue : 7 cm. sur 3 cm. Durée : 22 min.
- 9 h. 00: Pouls : 72. Réf. s. et réf. o.-c. : peu marqués (64).
- 9 h. 20: Vagotonine.
- 10 h. 30: Pouls : 58. Réf. s. : prononcé (58). Réf. o.-c. : plus marqué (56).
- 10 h. 50: Histamine. Réaction : comme à 8 h. 20. Durée : plus de 45 minutes.
- 11 h. 10: Solution de glucose.
- 11 h. 30: Réaction augmentée.
Le lendemain, sans glucose, la réaction est pareille, même 3 heures après la vagotonine, la durée seule étant prolongée au delà de 45 min.

OBSERVATION II

L... Maurice, 26 ans. Rechute d'eczéma généralisé.

21 janvier 1939. Pression artérielle : max., 14,5; min., 6.
Tension au tracé : 7.

8 h. 30: Histamine, bras droit. Intensité : moyenne. Eten-
due : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 14 min.

9 h. 00: Pouls : 78. Réf. s. : sensible (74). Réf. o.-c. : sen-
sible (76).

9 h. 10: Vagotonine.

11 h. 00: Pouls : 66. Réf. s. : sensible (62). Réf. o.-c. : pro-
noncé (70).

11 h. 10: Histamine, bras gauche. Intensité pareille. Eten-
due : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 25 min.

Une injection de glucose, de même que la répétition de la réaction 3 heures plus tard ne modifia pas la réaction.

OBSERVATION III

Mme L... Olga, 64 ans. Wassermann positif. Intolérance médicamenteuse antisyphilitique. Splénomégalie, Myélogramme anormal. Prurit généralisé.

9 janvier 1939 : Pression artérielle : max., 15., min., 5. Tension au tracé : 6.

8 h. 10: Histamine, bras droit. Intensité : forte. Eten-
due : 5 cm. sur 2 cm. Durée : 18 min.

8 h. 40: Pouls : 84. Réf. s. : prononcé (78). Réf. o.-c. :
sensible (80).

8 h. 50: Vagotonine.

- 10 h. 40: Pouls : 84. Réf. s. : prononcé (84). Réf. o.-c. : sensible (84).
10 h. 50: Histamine, bras gauche : réaction pareille.
13 h. 00: Après le déjeuner riche en hydrates de carbone : réaction pareille au bras droit.

OBSERVATION IV

G... Antonin, 43 ans. Tuberculose fibreuse, tuberculose cutanée, furunculose.

20 décembre 1938 : Pression artérielle : max., 16; min., 7.
Tension au tracé : 8.

8 h. : Histamine bras droit : réaction faible. Etendue : 5 cm. sur 5 cm. en plaques, presque inexistante, mal limitée. Durée : 16 min.

9 h. 10: Pouls : 83. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : faible (80).

9 h. 20: Vagotonine.

10 h. 30: Pouls : 76. Réf. : non modifiés.

10 h. 50: Histamine, bras gauche. Réaction : non modifiée mais durée au delà de 30 minutes.

11 h. 00: Solution de glucose.

11 h. 30: Etendue : 5 cm. sur 5 cm. Erythème diffus (plus prononcé). Durée : au delà de 45 minutes.
Le lendemain : l'érythème de la deuxième réaction est encore constatable. Les mêmes réactions sans glucose : réactions pareilles. Réflectivité organo-végétative : sans modification.

OBSERVATION V

L... Lucien, 63 ans. Asthme. Prurit généralisé. Lymphadénie.

16 janvier 1939 : Pression artérielle : max., 18; min., 8.
Tension au tracé : 9.

8 h. 30: Histamine, bras droit. Intensité : mince anneau faible entourant l'œdème. Durée : 12 minutes.

9 h. 00: Pouls : 82. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : prononcé.

9 h. 10: Vagotonine.

10 h. 10: Pouls : 90. Crise d'asthme.

10 h. 40: Histamine, bras gauche. Intensité : pareille. Durée : au delà de 45 minutes.

11 h. 20: Solution de glucose.

11 h. 50: Histamine bras droit. Bande érythémateuse élargie autour de l'œdème. Durée : 10 heures (d'après le malade).

OBSERVATION VI

Mlle B... Yvonne, 25 ans. Bien portante.

20 janvier 1939. Pression artérielle : max., 13; min., 7. Tension au tracé : 8.

8 h. 50: Histamine bras droit. Intensité : forte. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 15 minutes.

9 h. 20: Pouls : 72. Réf. s. et réf. o.-c. : sensibles (61).

9 h. 30: Vagotonine.

10 h. 50: Pouls : 72. R. s. : sensible. Réf. o.-c. : très prononcé (60).

- 11 h. 10: Histamine bras gauche. Intensité : faible. Eten-
due : 4 cm. sur 3 cm. Durée : 35 minutes.
- 11 h. 30: Glucose.
- 12 h. 20: Histamine bras droit. Intensité : forte. Etendue :
5 cm. sur 3 cm. Durée : 45 minutes.
Le lendemain sans glucose, la troisième réaction
reste diminuée.

OBSERVATION VII

Mlle D... Marcelle, 19 ans. Syphilis.

12 janvier 1939. Pression artérielle : max., 12,5; min., 6.
Tension au tracé : 7.

- 8 h. 00: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Eten-
due : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 16 minutes.
- 8 h. 25: Pouls : 64. Réf. s. et réf. o.-c. : marqués (73).
- 8 h. 35: Vagotonine.
- 9 h. 40: Pouls : 63. Réflexivité : pareille.
- 9 h. 55: Histamine, bras gauche. Intensité faible. Eten-
due : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 15 minutes.
- 12 h. 00: Histamine bras droit. Réaction comme à 9 h. 55.

OBSERVATION VIII

Mlle Br. Yvonne, 14 ans. Eczéma des mains.

- 7 janvier 1939. Pression artérielle : max., 11; min., 5. Ten-
sion au tracé : 6.
- 8 h. 50: Pouls : 100. Réf. s. et réf. o.-c. : marqué.

- 9 h. 00: Histamine bras droit. Intensité forte. Etendue : 5 cm. sur 2 cm. Durée : 20 minutes.
- 9 h. 30: Vagotonine.
- 10 h. 00: Solution de glucose.
- 10 h. 30: Pouls : 95. Réflexivité : inchangée.
- 12 h. 00: Histamine bras gauche. Intensité diminuée. Etendue : 4 cm. sur 2 cm. Durée : 20 minutes.
Le lendemain : pareil.

OBSERVATION IX

Mlle L... Joséphine, 28 ans. Erythème polymorphe.

- 18 janvier 1939. Pression artérielle : max., 13; min., 6. Tension au tracé : 7.
- 9 h. 00: Histamine bras droit. Intensité moyenne. Etendue : 4 cm. sur 3 cm. Durée : 19 minutes.
- 9 h. 20: Pouls : 90. Réf. s. 0. Réf. o.-c. : 0.
- 9 h. 40: Vagotonine.
- 11 h. 00: Pouls : 88. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : prononcé.
- 11 h. 15: Histamine bras gauche. Intensité : faible. Etendue : 4 cm. sur 3 cm. Durée : 20 min. Solution de glucose.
- 14 h. 00: Réaction pareillement diminuée.

OBSERVATION X

P... Henry, 37 ans. Bien portant.

- 16 janvier 1939. Pression artérielle : max., 14,5; min., 7, Tension au tracé : 8,

- 9 h. 00: Histamine bras droit. Intensité forte. Etendue :
6 cm. sur 3 cm. Durée : 18 min.
- 9 h. 30: Pouls : 78. R. s. : marqué (70) Réf. o.-c. : 0.
- 9 h. 40: Vagotonine.
- 11 h. 50: Pouls : 76. Réf. s. : marqué (76). Réf. o.-c. : 0.
Glucose.
- 12 h. 30: Histamine bras gauche. Intensité faible. Eten-
due : 6 cm. sur 3 cm. Durée : 16 minutes.

OBSERVATION XI

D... Gustave, 52 ans. Gale.

- 21 décembre 1939. Pression artérielle : max., 19; min., 9.
Tension au tracé : 10.
- 8 h. 15: Histamine bras droit. Intensité forte. Etendue :
9 cm. sur 5 cm.
- 8 h. 45: Pouls : 73. Réf. s. : prononcé. Réf. o.-c. : pro-
noncé.
- 9 h. 00: Vagotonine.
- 10 h. 00: Pouls : 63. Réf. s. : marqué. Réf. o.-c. : très mar-
qué.
- 10 h. 20: Histamine bras gauche. Etendue: 9 cm. sur 5 cm.
Durée : 45 min. Intensité : très forte.
- 12 h. 00: Réaction comme à 10 h. 20.

OBSERVATION XII

F... Lucien, 18 ans. Asthme, eczéma généralisé, pyodermite.

8 janvier 1939. Pression art. : max., 10,5; min., 5,5. Tension au tracé : 6,5.

10 h. 00: Pouls : 75/min. Réf. s. : prononcé (75). Réf. o.-c. : faible (75).

10 h. 15: Histamine bras droit. Intensité faible. Etendue : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 14 minutes.

10 h. 45: Vagotonine.

11 h. 45: Histamine bras gauche. Intensité très forte avec vasodilatation visible. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : plus de 48 heures.

12 h. 00: Pouls : 60. Réf. s. : moins prononcé (60). Réf. o.-c. : prononcé (60).

OBSERVATION XIII

D... Lucien, 62 ans. Gale.

20 janvier 1939. Pression artérielle : max., 16; min., 7. Tension au tracé : 8.

8 h. 00: Histamine bras droit. Intensité moyenne. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 18 minutes.

8 h. 15: Pouls : 79. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : 0.

8 h. 30: Vagotonine

9 h 30: Histamine bras gauche. Intensité forte. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : au delà de 45 minutes.

10 h. 00: Pouls : 69/min, Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : fort (67).

OBSERVATION XIV

Z... Alfred, 42 ans. Sycosis.

22 janvier 1939. Pression artérielle : max., 11; min., 6. Tension au tracé : 7.

8 h. 10: Pouls : 65. Réf. s. : sensible (60). Réf. o.-c. : prononcé (60).

8 h. 25: Histamine bras droit. Intensité faible. Etendue : 6 cm. sur 3 cm. Durée : au delà de 45 minutes.

10 h. 00: Pouls : 65. Réf. s., 0. Réf. o.-c. : fort (67).

9 h. 00: Vagotonine

10 h. 00: Pouls : 62. Réf. s. : non modifié. Réf. o.-c. : très prononcé (60).

10 h. 15: Réaction histaminique : non modifiée.

12 h. 00: Histamine bras droit : Intensité forte. Etendue : 7 cm. sur 3 cm. Durée : plus de 3 heures.

OBSERVATION XV

K... Ernest, 42 ans. Ulcère variqueux.

17 janvier 1939. Pression artérielle : max., 11; min., 5,5. Tension au tracé : 6,5.

9 h. 00: Pouls : 63/min. Réf. s. : prononcé (63). Réf. o.-c. : prononcé (60).

9 h. 15: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 18 minutes.

9 h. 45: Vagotonine.

- 10 h. 30: Pouls : 56. Réf. s. : diminué. Réf. o.-c. : augmenté.
10 h. 45: Histamine bras gauche. Intensité : forte. Même étendue. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XVI

B... Henry, 31 ans. Lichen plan chronique.

29 décembre 1938. Pression artérielle : max., 14; min., 6.
Tension au tracé : 7.

- 8 h. 30: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Etendue : 6 cm. sur 4 cm. Durée : 16 minutes.
9 h. 10: Pouls : 68. Réf. s. : sensible (72). Réf. o.-c. : 0.
9 h. 40: Vagotonine.
11 h. 00: Histamine bras gauche. Intensité augmentée. Etendue : 6 cm. sur 4 cm. Durée : 50 minutes.
11 h. 15: Pouls : 57. Réf. s. : inchangé. Réf. o.-c. : prononcé (54).

OBSERVATION XVII

Mme P... Marguerite, 62 ans. Prurit essentiel.

- 3 janvier 1939. Pression artérielle : max., 18; min., 8,5. Tension au tracé : 10.
9 h. 15: Pouls : 93. Réf. s. et réf. o.-c. : 0.
9 h. 30: Histamine bras droit. Intensité : faible. Etend. : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 20 minutes.
10 h. 00: Vagotonine.
11 h. 00: Pouls 85. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : sensible (88).
11 h. 15: Histamine bras gauche. Réaction : augmentée. Etendue : pareille. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XVIII

D... Charles, 35 ans. Gale.

14 janvier 1939. Pression artérielle : max., 15; min., 5. Tension au tracé : 6.

8 h. 50: Pouls : 64. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : prononcé (60).

9 h. 10: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Etendue : 4 cm. sur 4 cm. Durée : 18 minutes.

9 h. 50: Vagotonine.

10 h. 50: Histamine bras gauche. Réaction non modifiée. capillaires dilatés. Etendue : 7 cm. sur 4 cm. Durée : 4 heures.

OBSERVATION XIX

Mlle S... Anna, 19 ans. Pyodermite.

29 janvier 1939. Pression artérielle : max., 14; min., 6. Tension au tracé : 7.

8 h. 00: Pouls : 72. Réf. s. : sensible. Réf. o.-c. : sensible.

8 h. 15: Histamine bras droit. Intensité : forte. Etendue : 7 cm. sur 3 cm. Durée : 25 minutes.

8 h. 45: Vagotonine.

10 h. 00: Pouls : 72. Réf. s. : pareil. Réf. o.-c. : prononcé (66).

10 h. 15: Histamine bras gauche Réaction pareille. Durée : au delà de 45 minutes.

OBSERVATION XX

Mlle S... Marie, 33 ans. Bien portante.

15 janvier 139. Pression artérielle : max., 14; min., 7. Tension au tracé : 8.

10 h. 05: Pouls : 73. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : 0.

10 h. 20: Histamine bras droit Intensité : faible. Etendue : 3 cm. sur 1 cm. Durée : 25 minutes.

11 h. 00: Vagotonine.

11 h. 45: Pouls : 62. Réf. s. : 0. Réf. o.-c. : 0.

12 h. 00: Histamine bras gauche. Intensité : moyenne. Etendue : 5 cm. sur 1 cm. Durée : 40 minutes.

OBSERVATION XXI

V... Maurice, 22 ans. Tuberculose cutanée.

29 janvier 1939. Pression artérielle : max., 10,5; min., 5. Tension au tracé : 6.

8 h. 25: Pouls : 72. Réf. s. : marqué. Réf. o.-c. : 0.

8 h. 40: Histamine bras droit. Réaction : forte. Etendue : 7 cm. sur 5 cm. Durée : 18 minutes.

9 h. 15: Vagotonine.

10 h. 15: Histamine bras gauche. Intensité : forte. Etendue : 9 cm. sur 6 cm. Durée : au delà de 45 min.

OBSERVATION XXII

M... Frédéric, 53 ans. Syphilis.

14 janvier 1939. Pression artérielle : max., 15; min., 6. Tension au tracé : 7.

8 h. 05: Pouls : 87. Réf. s. : sensible. Réf. o.-c. : sensible.

8 h. 20: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Eten-
due : 6 cm. sur 3 cm. Durée : 20 minutes.

9 h. 10: Vagotonine.

10 h. 20: Pouls : 70. Réf. s. : prononcé. Réf. o.-c.: sensible.

10 h. 40: Histamine bras gauche. Réaction : pareille. Solu-
tion de glucose.

11 h. 40: Histamine bras droit. Intensité : forte. Etendue :
6 cm. sur 3 cm. Durée : au delà de 45 minutes,
comme la durée de la deuxième réaction (sans
glucose).

Les observations suivantes ont été effectuées sans utiliser
le polygraphe de Boulitte.

OBSERVATION XXIII

N... Marie-Rose, 16 ans. Impétigo.

5 janvier 1939.

14 h. 00: Pouls : 110/min.

14 h. 15: Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Eten-
due : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 19 minutes.

15 h. 15: Pouls : 84 minutes.

14 h. 20: Histamine bras gauche. Intensité : plus forte.
Etendue : pareille. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XXIV

M... Jean, 19 ans. Syphilis héréditaire.

13 h. 05: Pouls : 76.

13 h. 10: Histamine bras droit. Intensité : forte. Etendue :
5 cm. sur 4 cm. Durée : 17 minutes.

14 h. 10: Pouls : 73.

14 h. 15: Histamine bras gauche. Réaction forte. Eten-
due : 6 cm. sur 5 cm. Durée : au delà de 45 min.

OBSERVATION XXV

6 janvier 1939.

L... Louis, 45 ans. Pyodermite.

11 h. 20: Pouls : 68. Histamine bras droit. Intensité :
moyenne. Etendue : 6 cm. sur 2 cm. Plaques aber-
rantes. Durée : 22 minutes.

12 h. 20: Pouls : 60. Histamine bras gauche. Intensité :
forte. Etendue : pareille. Durée : 4 heures.

OBSERVATION XXVI

E... Mathilde, 39 ans. Gale.

13 h. 20: Pouls : 87. Histamine bras droit. Réaction :
moyenne. Etendue : 5 cm. sur 5 cm. Durée : 19
minutes.

14 h. 20: Pouls : 60. Histamine bras gauche. Intensité :
augmentée. Etendue : la même. Durée : au delà
de 45 minutes.

OBSERVATION XXVII

P... Emile, 16 ans. Engelures.

- 14 h. 20: Pouls : 72. Histamine bras droit. Réaction : faible. Etendue : 2 cm. sur 2 cm. Durée : 14 min.
15 h. 30: Pouls : 68. Histamine bras gauche. Réaction également faible. Solution de glucose.
15 h. 50: Histamine bras droit. Réaction moyenne. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XXVIII

S... Charlotte, 25 ans. Erythème polymorphe.

- 15 h. 10: Pouls : 89. Histamine bras droit. Réaction : moyenne. Etendue : 4 cm. sur 3 cm. Durée : 22 minutes.
15 h. 10: Pouls : 80. Histamine bras gauche. Réaction : moyenne. Etendue : la même. Durée : au delà de 45 minutes.

OBSERVATION XXIX

7 janvier 1939.

O... Bernard, 52 ans. Zona.

- 11 h. 00: Pouls : 68/min. Histamine bras droit. Intensité faible, 2 cm. sur 1 cm. 14 min.
12 h. 00: Histamine bras gauche. Intensité moyenne, 3 cm. sur 3 cm. Durée 20 min. Pouls 68/min.

OBSERVATION XXX

O... Max, 35 ans. Eczéma.

- 13 h. 20: Pouls : 69. Histamine bras droit. Intensité : moyenne. Etendue : 3 cm. sur 2 cm. Durée : 19 minutes.
- 14 h. 30: Pouls : 60. Intensité : moyenne. Etendue : 5 cm. sur 3 cm. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XXXI

R... Paul, 48 ans. Eczéma.

- 15 h. 15: Pouls : 82. Histamine bras droit. Réaction forte. Etendue : 6 cm. sur 4 cm. Durée : 25 minutes.
- 16 h. 15: Pouls : 71. Histamine bras gauche. Réaction : très forte avec réseau capillaire prononcé. Etendue : 7 cm. sur 4 cm. Durée : 24 heures.

OBSERVATION XXXII

9 janvier 1939.

K... Bernard, 24 ans. Blennorrhagie.

- 10 h. 20: Pouls : 72. Réaction : moyenne. Etendue : 6 cm. sur 2 cm. Durée : 22 minutes.
- 11 h. 20: Pouls : 69. Histamine bras gauche. Intensité : plus forte. Etendue : la même. Durée : au delà de 45 minutes.

OBSERVATION XXXIII

Mme V... Gale.

- 11 h. 10: Pouls : 68. Intensité : faible. Etendue : 3 cm. sur 1 cm. Durée : 14 minutes.
- 12 h. 30: Pouls : 65. Histamine bras gauche. Intensité : pareille. Etendue : 4 cm. sur 1 cm. 5. Durée : 16 minutes.

OBSERVATION XXXIV

Mlle Rose M..., 29 ans. Impétigo.

- 14 h. 35: Pouls : 74. Histamine bras droit. Réaction forte. Etendue : 3 cm. sur 3 cm. Durée : 22 minutes.
- 16 h. 30: Pouls : 65. Réaction forte. Etendue 7 cm. sur 3 cm. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XXXV

Mlle S... Marguerite, 36 ans. Ecthyma.

- 15 h. 05: Pouls : 76. Histamine bras droit. Réaction moyenne. Etendue : 5 cm. sur 4 cm. Durée : 25 minutes.
- 16 h. 05: Réaction forte. Etendue : la même. Durée : 25 minutes. Pouls : 72 minutes.

OBSERVATION XXXVI

J... Jean, 26 ans. Acné.

- 15 h. 20: Pouls : 76. Histamine bras droit. Réaction : moyenne. Etendue 2 cm. sur 2 cm. Durée : 14 m.
16 h. 20: Pouls : 76. Histamine bras gauche. Réaction plus forte. Etendue 3 cm. sur 5 cm. Durée : 35 min.

OBSERVATION XXXVII

C... Claude, 45 ans. Ulcère variqueux.

- 16 h. 20: Pouls : 73. Histamine bras droit. Réaction : moyenne. Etendue 4 cm. sur 4 cm. Durée : 28 m.
17 h. 20: Pouls : 67. Histamine bras gauche. Réaction plus forte. Etend. : la même. Durée : au delà de 45 m.

OBSERVATION XXXVIII

10 janvier 1939.

U... Berthe, 38 ans. Wassermann positif.

- 10 h. 45: Pouls : 69. Histamine bras droit. Réaction forte. Etendue : 6 cm. sur 4 cm. Durée : 22 minutes.
11 h. 45: Pouls : 65. Histamine bras gauche. Réaction forte. Etendue : 7 cm. sur 5 cm. Durée : visible encore le lendemain.

OBSERVATION XXXIX

16 janvier 1939.

N... Jules, 40 ans. Furunculose.

16 h. 20: Pouls : 82. Réaction moyenne. Etendue : 3 cm.
sur 2 cm. Durée : 19 minutes.

18 h. 20: Pouls : 70. Histamine bras gauche. Réaction :
moyenne. Etendue : 5 cm. sur 4 cm. Durée : 40 m.

OBSERVATION XL

19 janvier 1939.

D... Madeleine, 16 ans. Erythème pernio.

10 h. 55: Pouls : 88. Histamine bras droit. Intensité :
moyenne. Etendue : 6 cm. sur 2 cm. Durée : 14 m.

12 h. 00: Pouls : 75. Histamine bras gauche. Réaction plus
forte. Etendue : 6 cm. sur 5 cm. Durée : 4 heures.

OBSERVATION XLI

V... Yvonne, 54 ans. Bien portante.

17 h. 05: Pouls : 74. Histamine bras droit. Réaction : fai-
ble. Etendue : 2 cm. sur 2 cm. Durée : 16 min.

18 h. 20: Pouls : 71. Réaction moyenne. Etendue : 4 cm.
sur 2 cm. Durée : 35 minutes.

OBSERVATION XLII

Mme D... Jeannette, 68 ans. Zona.

10 h. 40: Pouls : 74. Histamine bras droit. Réaction : faible. Etendue : 4 cm. sur 3 cm. Durée : 28 min.

11 h. 40: Pouls : 74. Histamine bras gauche. Réaction : faible. Etendue : 5 cm. sur 4 cm. Durée : au delà de 45 minutes.

CONCLUSIONS

I

L'injection par voie intra-musculaire de 20 mgr. de vagotonine a provoqué dans 27 cas sur 42 cas (soit 69 %) une augmentation de la sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine.

En tenant compte, de plus, de 7 réactions uniquement à durée prolongée, ce nombre de réactions sensibilisées est de 31 sur 42 cas (soit 79 %).

En tenant compte du facteur « temps d'action de la vagotonine », ce nombre de réactions sensibilisées s'élève à 29 sur 42 (soit 64 %).

Après avoir transformé une hypoglycémie présumée en glycémie normale, le nombre des réactions sensibilisées est de 31 sur 42 (soit 72 %).

En tenant compte de tous ces facteurs, le nombre des réactions à sensibilité accrue est de 35 sur 42 (soit 82 %), se composant de 27 (soit 63 %) augmentations nettes, de 2 (soit 5 %) augmentations tardives, de 7 (soit 16 %) augmentations de durée seulement, dont les 2 tardives citées, de 4 (soit 10 %) augmentations à hypoglycémie corrigée, dont 3 à augmentation de durée citées ci-dessus.

7 cas sur 42 (soit 18 %) n'avaient pas d'augmentation de la sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine.

mine; parmi ceux-ci, bien au contraire, 5 cas (soit 13 %) à réaction diminuée et restée diminuée, et 2 (soit 5 %) à réactions égales est restées égales.

II

L'ingestion d'une solution de glucose peut transformer une réaction diminuée ou égale en une réaction augmentée, probablement par correction d'une hypoglycémie menaçante provoquée par une décharge insulinique consécutive à l'administration de vagotonine, empêchant ainsi une décharge adrénalinique.

III

La réaction cutanée à l'histamine semble se faire sous l'influence de l'interdépendance hormonale de l'histamine, de la vagotonine et de l'adrénaline.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL (J.-J.) et KUBOTA (S.). — On the presence of histamine in tissues (*J. Pharmacol.*, 1919, 13, 243).
2. ALÉCHINSKY (A.). — Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau sous l'influence d'agents physiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 131, 899).
3. ANREP (G.-V.) et BARSOUM (G.-S.). — Appearance of histamine in the blood (*J. Physiol.*, 1935, 85, 409).
4. ANREP (G.-V.), BARSOUM (S.) et TALAAT (M.). — Liberation of histamine by the heart muscle (*J. Physiol.*, 1936, 86, 431).
5. BERTHELOT (A.) et BERTRAND (D.-M.). — Isolement d'un microbe capable de produire de l'histamine (*C. R. Acad. des Sciences*, 1912, 154, 1643).
6. BOURDILLON (R.-B.), GADDUM (J.-H.) et JENKINS (R.-G.-C.). — The production of histamine from histidine by ultra-violet light (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1930, 108, 388).
7. BURN (J.-H.) et DALE (H.-H.). — The Vasodilator art of hist. (*J. Physiol.*, 1926, 61, 185).
8. CANNON et ROSENBLUETH (A.). — Stud. on cond. of activity in endocrine organs (*I. Amer. J. Physiol.*, 1933, 104, 557).
9. DALE (H.-H.). — Chemic. transmis. of the effect of nerve impulses (*Brit. Med. J.*, 12 mai 1934, 835).
10. DALE (H.-H.), FELDBERG (W.) et VOGT (M.). — Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings (*Journ. Physiol.*, 1936, 86, 353).
11. EBBECKE (U.). — Die lokale vasomotorische reaktion der Haut. (*Pflügers Arch.*, 1917, 169, 1).
12. ELLINGER (F.). — Ueber die Entstehung eines Blutdruck senkenden Stoffes aus Histidine durch Ultraviolet. Strahlung (*Arch. Exp. Path. und Pharm.*, 1928, 136, 129).

13. FRANCK (C.). — Vagotonine et syst. organo-végétatif (Thèse Nancy, 1935).
- 13bis FRANCK (C.) et GRANDPIERRE (R.). — Action de la vagotonine sur l'effet vasodilatateur consécutif à l'injection intra-veineuse d'histamine (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, CXXX, 345).
14. GADDUM (G.-H.). — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe (Leipzig, Thèse, 1936).
15. GARDIEN-GOURD'HEUIL (M.-P.). — La vagotonine dans les états anxieux (Thèse Nancy, 1935).
16. GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VIDACOVITCH (M.). — Sympathique et Parasympathique (Masson et Cie, édit.).
17. GRANDPIERRE (R.). — Le réflexe oculo-cardiaque (Travail inédit).
18. HOLTZ (P.). — Die Entstehung von Histamine und Histidine durch Bestrahlung (*Arch. exp. Pathol. und Pharmac.*, 1934, 175, 97).
19. KENDALL (A.-G.). — The relaxation of hist. contract in smooth muscle by certain aldehydes (*J. Infect. Dis.*, 1927, 40, 689).
20. LEWIS (Th.). — Blood vessels of the human skin and their responses (*London, Shaw*, 1927).
21. LOEPER (M.) et LESURE (A.). — Dosage de l'histamine dans les urines (*Bull. Soc. Chém. Biol.*, 1934, 16, 1385).
22. MC. HENRY (E.-W.) et GAVIN. — Histaminase (*Biochem. Journ.*, 1935, 29, 622).
23. MERKLEN (L.), FRANCK (C.) et GRANDPIERRE (R.). — Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine (*C. R. Biol.*, 35, CXVIII, 1562).
24. ROSENBLUETH (A.) et CANNON (W.-B.). — The chemical mediation of sympathetic vasodilator nerve impulses (*Amer. J. Physiol.*, 1935, 112, 33).
25. ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Sur le rôle des fibres sensitifs dans le mécanisme de la vaso-dilatation réflexe d'origine histaminique (*C. R. S. Biol.*, 1931, 108, 1129).

26. SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.) et VIDACOWITCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et ses propriétés (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, CXII, 67).
 27. SANTENOISE (D.). — Individualité hormonale de la vagotonine (*C. R. Acad. des Sciences*, 1932, CLXXXIV, 572).
 28. SPILLMANN (L.), CRÉHANGE (J.-L.), DAVID (J.). — La réaction cutanée à l'histamine après administration de vagotonine (*Soc. Dermatol. et de Syphiligraphie*, Nancy, 28 janv. 1939).
 29. TARRAS-WAHLBERG (B.). — Gibt es eine humorale Antiadrenalinregulierung ? (*Klin. Wochenschrift*, 1935, p. 793).
 30. TORÖK (L.). — Recherches exp. sur l'altération de la réactivité cutanée au cours d'excitations répétées de la peau (*Annales Derm. et Syphiligr.*, 1938, n^{os} 7, 8 et 9).
 31. UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et transmissions chim. de l'influx nerveux.
 32. VIDACOWITCH et BOGDANOWITCH. — L'influence de la vagotonine sur la glycorégulation (*J. Méd. de Belgrade*, 1939).
 33. WHITEHORN (J.-C.). — Permutit as a reagent for amines (*J. Biol. Chem.*, 1923, 56, 751).
 34. WINDAUS (A.) et VOGT (W.). — Synthèse des Imidazolyläthylamines (*Berl. Deutsch. Chem. Ges.*, 1907, 40, 3691).
 35. ZIMMERMANN (W.). — Ueber die spezifische Farbenreaktion f. Hist. (*Hoppe-Seylers Ztschrift.*, 1929, 186, 260).
 36. ZIPF (R.) et BARTSCHER (E.). — Die Inaktivierung von biogenen Aminen und anderen Stoffen durch Formaldehyd. (*Arch. Exp. Pathol. und Pharm.*, 1933, 171, 592).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
PREMIÈRE PARTIE. — Moyens d'étude.	11
<i>Chapitre premier.</i> — L'histamine :	11
a) Propriétés générales de l'histamine	11
b) La réaction cutanée locale à l'histamine	14
<i>Chapitre II.</i> — La vagotonine.	
a) Propriétés générales de la vagotonine.	19
b) Action de la vagotonine sur les réflexes oculo- cardiaque et solaire	26
DEUXIÈME PARTIE. — Expérimentation.	
<i>Chapitre premier.</i> — Technique d'expérimentation..	33
<i>Chapitre II.</i> — Résultats.	37
<i>Chapitre III.</i> — Discussion.	45
OBSERVATIONS.	49
CONCLUSIONS.	71
BIBLIOGRAPHIE	73

Vu :

Nancy, le 11 Février 1939.

Le Président de Thèse :

L. SPILLMANN.

Vu et approuvé :

Nancy, le 11 Février 1939.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 13 Février 1939.

Le Recteur de l'Académie,

BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

